

Az ösztrogének lehetséges szerepe a vastagbél-daganatok kialakulásában

Leiszter Katalin dr.¹ ■ Galamb Orsolya dr.^{1, 2} ■ Kalmár Alexandra dr.^{1, 2}
 Zsigrai Sára dr.¹ ■ Valcz Gábor dr.^{1, 2} ■ Szigeti Krisztina Andrea¹
 Barták Barbara Kinga dr.¹ ■ Nagy Zsófia Brigitta dr.¹
 Dank Magdolna dr.³ ■ Liposits Zsolt dr.⁴ ■ Igaz Péter dr.^{1, 2}
 Tulassay Zsolt dr.^{1, 2} ■ Molnár Béla dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

II. Belgyógyászati Klinika, Molekuláris Gasztroenterológia Laboratórium, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Központ, Budapest

⁴Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest

A colorectalis carcinoma (CRC) az egyik leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés világszerte. A sporadikus vastagbélrák incidenciája ötvenéves kor alatt alacsonyabb, majd az életkor előrehaladtával nő, továbbá jellegzetes klinikai, lokalizáció szerinti és molekuláris eltérést mutathat a nők és a férfiak között. Epidemiológiai és molekuláris biológiai kutatások eredményei szerint az ösztadiol (E2) által szabályozott jelútrendszer meghatározó szerepet játszik a CRC kialakulásában és prognosztikájában, döntően a vastagbélhám domináns ösztrogénreceptor-bétán (ER β) keresztül. Az ösztadiol emésztőrendszeri hatásai igen sokrétűek, az ép és tumoros vastagbélhámsejtekre gyakorolt hatását *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok egyaránt igazolták. Az ösztrogénreceptor-alfával (ER α) ellentétben az ER β aktivációja a sejtosztódást gátolja és az apoptózist fokozza, a béta-receptor kifejeződése ugyanakkor mind az élettani öregedés, mind a vastagbél kórállapotaiban megváltozhat. Az ösztadiol ER β által közvetített daganatellenes hatása a sejtprolifráció gátlása, az apoptózis serkentése, az áttétképzés gátlása és gyulladáscsökkentő hatása révén valósulhat meg. Sejt-kultúra- és állatkísérletes kutatások eredményei alapján az ösztrogénreceptor-bétára szelektíven ható receptormodulátorok (szelektív ösztrogénreceptor-modulátor [SERM]) és a fitoösztrogének új, hozzáadott kezelési lehetőséget jelenthetnek az idült gyulladással és a kóros sejtprolifrációval jellemezhető colorectalis megbetegedésekben.

Orv Hetil. 2020; 161(14): 532–543.

Kulcsszavak: vastagbélrák, ösztadiol, ösztrogénreceptor-jelútrendszer

Potential role of estrogens in colorectal tumour development

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancers worldwide. The incidence of sporadic CRC is lower in individuals below 50 years and increases with age, furthermore, it shows typical clinical, macroscopic and molecular differences between females and males. According to the results of epidemiological and molecular biology studies, the estradiol-regulating signaling pathway plays an important role in the development and prognosis of CRC, predominantly through estrogen receptor beta (ER β), which is dominant in the colonic epithelium. Estradiol has multiple gastrointestinal effects, which were confirmed by *in vitro* and *in vivo* studies on histologically intact and cancerous cells as well. In contrast to estrogen receptor alpha (ER α), the activation of ER β inhibits cell proliferation and enhances apoptosis, nevertheless, the expression of estrogen receptor beta can change both during physiological ageing and in colorectal disorders. The ER β -mediated antitumour effects of estradiol may be exerted through inhibition of cell proliferation, stimulation of apoptosis, inhibition of metastasis formation and its anti-inflammatory activity. Based on the results of cell culture and animal studies, selective modulators of estrogen receptor beta (selective estrogen receptor modulator [SERM]) and phytoestrogens can be new, additional therapeutic options in the treatment of colorectal diseases characterized by chronic inflammation and uncontrolled cell proliferation.

Keywords: colorectal cancer, estradiol, estrogen receptor pathway

Leiszter K, Galamb O, Kalmár A, Zsigrai S, Valcz G, Szigeti KA, Barták BK, Nagy ZsB, Dank M, Liposits Zs, Igaz P, Tulassay Zs, Molnár B. [Potential role of estrogens in colorectal tumour development]. Orv Hetil. 2020; 161(14): 532–543.

(Beérkezett: 2019. október 26.; elfogadva: 2019. december 30.)

Rövidítések

5FU = 5-fluorouracil; APC = (adenomatosis polyposis coli) adenomatous polyposis; CIN = (chromosomal instability) kromoszomális instabilitás; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; CRC = (colorectal cancer) vastag- és végbélrák; DNS = dezoxiribonukleinsav; E2 = (estradiol) ösztadiol; ER = (estradiol receptor) ösztrogénreceptor; ER α = (estradiol receptor alpha) ösztrogénreceptor-alfa; ER β = (estradiol receptor beta) ösztrogénreceptor-béta; ERE = (estrogen-response element) ösztrogénválasz-elem; FAP = (familial adenomatous polyposis) familiáris adenomatous polyposis; GPER = (G-protein-coupled estrogen receptor) G-fehérjéhez kapcsolt ösztrogénreceptor; hMLH1 = humán MutL-homológ-1; HNPCC = (hereditary non-polyposis colorectal cancer) örökletes, nem polyposis talaján kialakuló vastagbélrák; HRT = (hormone-replacement therapy) hormonpótló kezelés; IL = interleukin; MMR = (mismatch repair) DNS-hiba-javító rendszer; MSI = mikroszatellita-instabilitás; MSI-H = magas szintű mikroszatellita-instabilitás; OAC = (oral anticonceptive) orális fogamzásgátló; PROX1 = prospero homeobox 1; RNS = ribonukleinsav; SERM = (selective estrogen receptor modulator) szelektív ösztrogénreceptor-modulátor; WHI = (Women's Health Initiative) Kezdeményezés a Nők Egészségéért

A vastagbélrák világviszonylatban a harmadik leggyakrabban előforduló és a negyedik leggyakoribb halált okozó daganatos megbetegedés [1]. Az Országos Onkológiai Intézet hazai rákregiszter-statisztikájának legfrissebb eredményei szerint 2016-ban a vastag- és végbélrák (colorectalis carcinomák [CRC-s]) betegek közel 56%-a férfi és 44%-a nő volt, továbbá a legtöbb vizsgált korcsoportban gyakrabban fordult elő a betegség a férfiakban, mint a nőkben. A CRC életkor szerinti megoszlása is jellegzetes, ugyanis 30 éves korig viszonylag ritkán fordul elő, ezt követően a kialakulása enyhén emelkedő tendenciát mutat, majd körülbelül 50–55 éves kortól egyre gyakrabban diagnosztizálják. CRC jelenlétét férfiakban a 60–75 éves korosztályban, nőkben a 65–80 éves korosztályban igazolták a legnagyobb számban (<https://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>). A nemzetközi irodalmi adatok szintén megerősítik a sporadikus vastagbélrák életkor és nemek szerinti jellegzetes megoszlását, továbbá a betegség lokalizációja és mortalitása a nők és a férfiak között szintén eltérést mutathat [2–5]. A legtöbb vizsgált országban a vastagbélrák incidenciája és mortalitása lényegesen magasabb a férfiak esetében [6], valamint az öregedés és a férfinem jelentős kockázati tényezők a daganat kialakulására [7]. Mivel több tanulmányban igazolták, hogy a vastagbélrák túlélési esélye csak fiatalabb életkorban kedvezőbb a nők esetében, az idősebb betegeknél pedig ellentétes irányban változik, ezért merült fel, hogy a fiatalabb nők számára kedvező hatás esetleg az endogén női nemi hormonoknak köszönhető [8, 9]. Más felmérések során azonban az is kiderült, hogy a szűrővizsgálatokon való részvételi arány a nők esetében magasabb, ami a rákmegelőző állapotok és a vastagbélrák korai felismerésének, így a jobb prognózisnak kedvez [10].

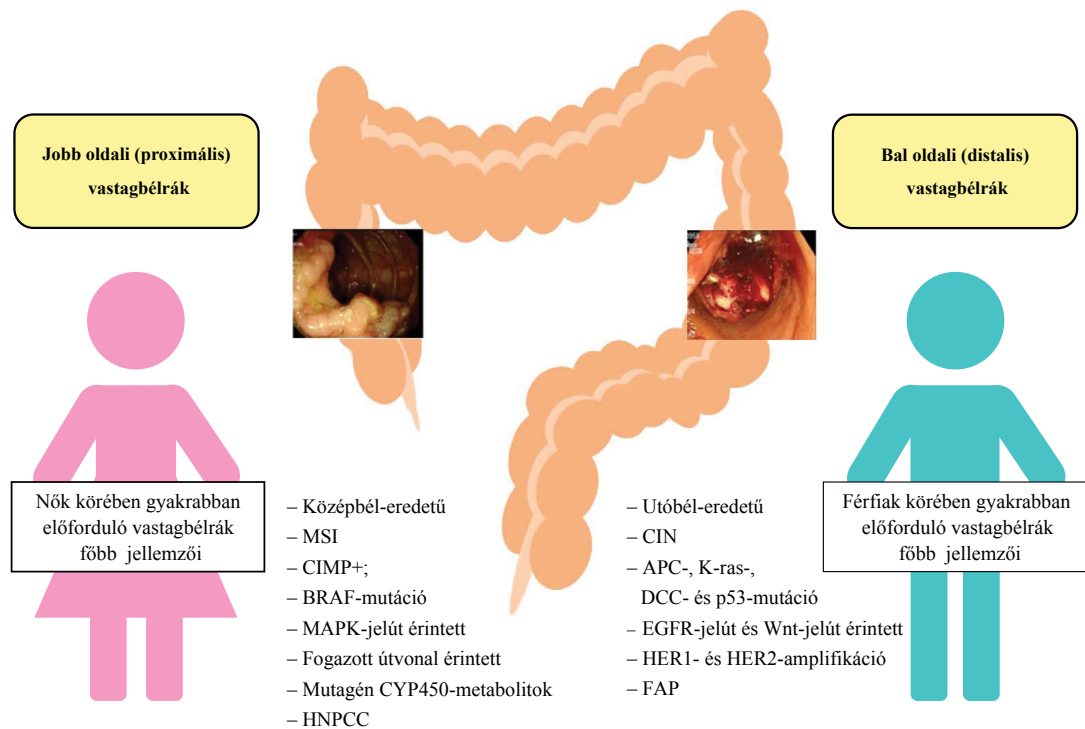
A női és a férfiszervezet működésében alapvető különbség az eltérő nemihormon-termelés. A női szervezetben a leghatásosabb nemi hormon az ösztadiol, amelynek termelése fogamzóképes korú nőkben a menstruációs ciklusnak megfelelően periodikus, majd a klimakterium és a menopauza alatt a petefészek hormontermelése fokozatosan csökken, később gyakorlatilag megszűnik. Az ösztadioltermelésben tapasztalható viszszaesés éppen arra az életkorra tehető, amikor a vastagbélrák incidenciája is növekedni kezd. Bizonyos nemi hormonokra, így az ösztadiolra az emésztőrendszer is „érzékeny”. Számos kutatócsoport vizsgálta az ösztrogén vastagbélhámra gyakorolt hatását, amely főként az ösztrogénreceptor-jelútrendszeren keresztül valósul meg. Összefoglaló közleményünkben törekszünk bemutatni az ösztrogénreceptor-jelútrendszer jelentőségét és változását a vastag- és végbél daganatos megbetegedésekben, valamint kitekintést nyújtunk az ösztrogénnek a vastagbélrák kialakulásában betöltött potenciális védőszerepére, illetve a terápiát moduláló hatására.

A vastagbél daganatok nemre jellemző klinikai, makroszkópos és molekuláris eltérései

A vastagbélrák a nőkben a férfiakhoz képest átlagosan későbbi életkorban alakul ki. *Brenner és mtsai* arról számoltak be, hogy a férfiakban a vastagbélrák 10 éves kumulatív incidenciája és mortalitása 4–8 évvel megelőzi az azonos stádiumban lévő nők betegségét [6]. *Regula és mtsai* eredményei megerősítették, hogy az előrehaladott vastagbél daganatok lényegesen nagyobb arányban fordulnak elő férfiakban, mint hasonló korú nőkben [11]. A jelenleg érvényben lévő, vastagbél szűrésre vonatkozó szakmai ajánlásokban nem tesznek különbséget férfiak és nők között, a fent említett eredmények azonban felvetik annak lehetőségét, hogy a szűrőprogramban szereplő életkori ajánlást szükséges lenne a nemek figyelembevételével módosítani.

A vastagbélrák lokalizációját tekintve eltérés tapasztalható a nemek között, ugyanis nőkben gyakrabban fordul elő a jobb oldali, míg férfiakban a bal oldali CRC [3] (*I. ábra*). A nőkben a proximális vastagbélrák aránya az életkor előrehaladtával is nő, míg a férfiakban ez a tendencia nem figyelhető meg [12]. Ennek klinikai szempontból van jelentősége, hiszen az 50 évnél idősebb nők esetében a flexibilis szigmoidoszkópiával végzett részleges vastagbél tükrözés önmagában nem elégséges az előrehaladott rákmegelőző elváltozások és a vastagbélrák kimutatására, hiszen azoknak akár a 44–65%-a a proximálisabb szakaszokon helyezkedhet el, így ezen módszerrel nem kerülhet felismerésre [2].

A vastagbél jobb, illetve bal oldali szakaszán kialakuló CRC-s megbetegedések között tapasztalható morfológiai, élettani és biokémiai különbségek mellett az utóbbi években számos molekuláris szintű eltérést is igazoltak.



1. ábra

A jobb és a bal oldali vastagbél-daganatok jellemző klinikai és molekuláris biológiai tulajdonságai

APC = adenomatosus polyposis; CIMP = CpG-sziget-metilátor-fenotípus; CIN = kromoszomális instabilitás; DCC = diszeminált rákos sejt; EGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; FAP = familiaris adenomatosus polyposis; HNPCC = örökletes, nem polyposis talaján kialakuló vastagbélrák; K-ras = a Kirsten-patkány-sarcoma vírusos onkogénje; MAPK = nitrogén aktivált protein kináz; MSI = mikroszatellita-instabilitás

Az ábra forrása: Kim és mtsai [3] alapján, újraserkesztve

A jobb oldali (proximális) vastagbélrákra jellemzőbb a CpG-szigetek hipermetilációja, valamint a mikroszatellita-instabilitás (MSI), ami a DNS-hiba-javító (mismatch repair [*MMR*]) gének hibás működésével hozható összefüggésbe. Ezzel szemben a kromoszomális instabilitás (CIN), bizonyos tumorsuppresszor gének (például a *p53* és az *APC*) alulműködése és egyes onkogének (például a *K-ras*) fokozott expressziója inkább a bal oldali (distális) vastagbélrákra jellemző [3, 13] (1. ábra).

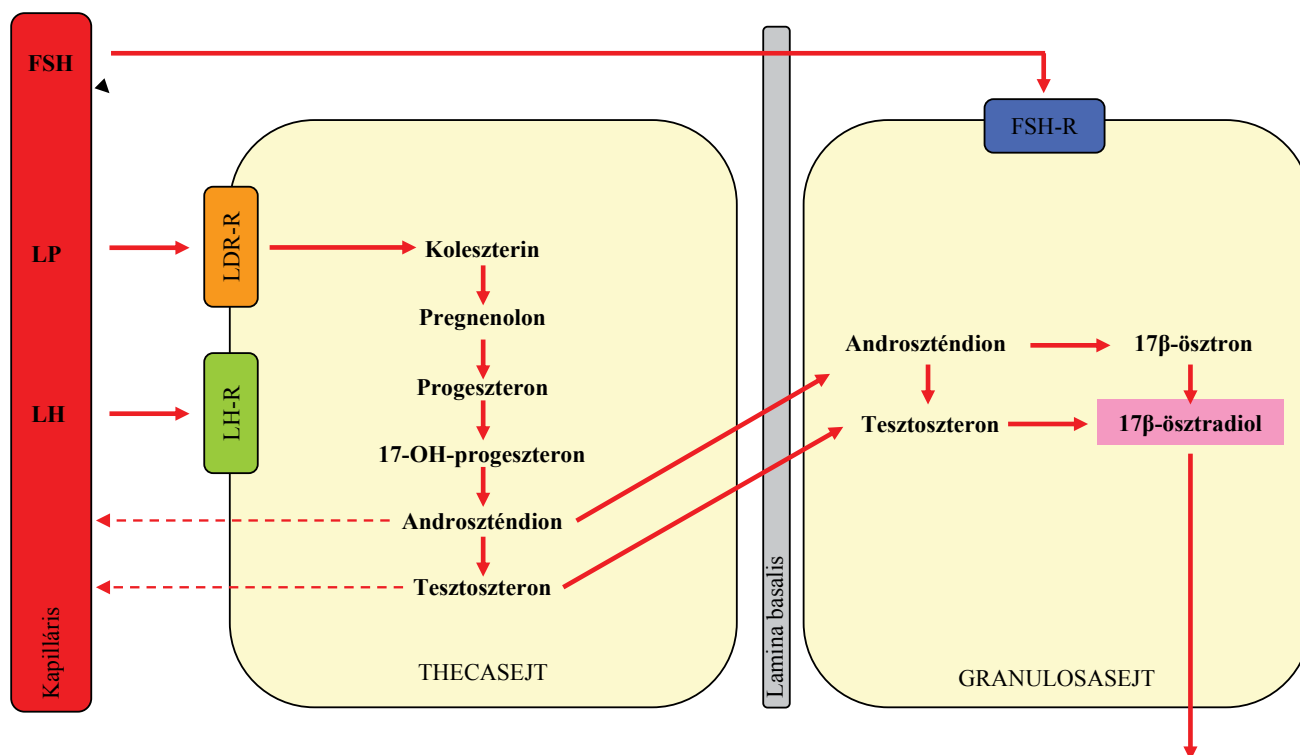
A nőkben a vastagbélrák lényegesen idősebb életkorban kerül felismerésre, mint a férfiakban, és jóval többször fordul elő a vastagbél jobb oldali szakaszán [14]. Továbbá nőkben kisebb arányban találtak lokalizált megbetegedést, míg a diagnózis idején a regionális terjedés sokkal gyakrabban volt megfigyelhető, ami rosszabb prognózishoz vezethet [14]. Annak ellenére, hogy a nőkben gyakrabban előforduló jobb oldali, mikroszatellita-instabil (MSI-H) daganatok kevésbé hajlamosak áttétképzésre, a jobb oldali vastagbélrák kimutatása nagyobb kihívást jelenthet [15, 16].

Klinikai szempontból szintén érdekes megfigyelés, hogy a proximálisan elhelyezkedő vastagbélrák a sürgősségi műtéti beavatkozások független előrejelzője, illetve a vastagbélrák szövődeményeként kialakuló perforáció vagy bélelzáródás miatt sürgősséggel végzett sebészeti beavatkozás gyakrabban érint nőket [2]. Az adjuváns ke-

moterápia alkalmazásával kapcsolatban nem találtak különbséget a nemek között, ugyanakkor az 5-fluorouracil (5FU)-alapú kezelés esetén nőkben gyakrabban jelentek mellékhatások [17]. *Elsaleh és mtsai* Dukess C-stádiumú vastagbélrákban vizsgálták az adjuváns kezelés hatékonyságát, és megállapították, hogy lényegesen jobb volt a túlélés a nők körében, jobb oldali lokalizációjú és MSI-tumor esetében, ha kaptak adjuváns kezelést. Férfiak jobb oldali daganata esetén szintén kedvező hatású volt a kezelés, a bal oldali tumoroknál azonban nem igazoltak előnyös hatást [18]. *Watanabe és mtsai* szintén megállapították, hogy 5FU-kezelés mellett lényegesen jobb a betegségmentes túlélés a nők körében, és felhívják a figyelmet a molekuláris biológiai vizsgálatok jelentőségére, amelyek a kezelés hatékonyságát és a túlélést jelentős mértékben befolyásolhatják [19].

Az ösztrogén, az ösztrogénreceptorok és az ösztrogénreceptor-jelútrendszer

Az endogén ösztrogének (öszttron, ösztradiol, ösztriol és ösztetrol) koleszterin-eredetű szteroidhormonok, amelyek androgének aromatizációja révén keletkeznek, döntően a petefészekben és a méhlepényben [20]. A petefészekben az ösztrogénszintézis a theca interna sejtek és a



2. ábra

Az ösztrogénszintézis kétsejtes modellje

A luteinizáló hormonra (LH) érzékeny thecasejtekben zajlik az ösztrogénszintézis bevezető szakasza, ahol a koleszterinből enzimatis módosítások révén létrejövő androszténdion és tesztoszteron keletkezik. Ez utóbbiak, elhagyva a thecasejtet, a lamina basalisra keresztül diffundálva bejutnak a folliculusstimuláló hormonra (FSH) is érzékeny granulosa-sejtbe, ahol az aromatáz enzim hatására az androgénekből ösztrogének keletkeznek

FSH = folliculusstimuláló hormon; FSH-R = a folliculusstimuláló hormon receptora; LDL-R = LDL-receptor; LH-R = a luteinizáló hormon receptora; LH = luteinizáló hormon; LP = lipoprotein

Az ábra forrása: Fonyó A. (szerk.) Az orvosi élettan tankönyve (Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011) alapján újraserkesztve

granulosasejtek együttműködésével történik (az ösztrogénszintézis kétsejtes modellje) (2. ábra).

A leghatásosabb ösztrogénhormon a 17β-ösztadiol (tüszőhormon), amely a termékeny korban lévő nők igen sokrétű szabályozóhormonja. Ösztadiol ugyanakkor már a méhen belüli fejlődés idején, illetve kismértékben a menopauza után is termelődik a zsírszövetben, továbbá a here Leydig-sejtjeiben. Az ösztion döntően a menopauzát követően, az ösztriol pedig a terhesség során játszik fontos szerepet. Az ösztetrolt kizárólag a magzati máj állítja elő, ezért csak a terhesség alatt mérhető az anya vérében. A keringésben az ösztrogénhormonok nagyobb hányada albuminhoz kötődik, és mindössze 2–3%-uk kering szabadon. Az ösztrogénnek kulcsfontosságú szerepe van a női nemi jellegek kialakításában és a reproduktív működésben. Ugyanakkor számos bizonyíték támasztja alá, hogy a hormonrendszeren kívül a szív-ér rendszert, a húgyúti rendszert, a csontanyagcserét, az idegrendszert, a zsír- és fehérjeanyagcserét, továbbá az emésztőrendszer működését is befolyásolja [21]. Mivel ösztrogénhormonok a férfiakban is termelődnek, a fent említett, nem reproduktív rendszert érintő hatások a férfiakban is jelentkeznek.

Az ösztrogén fehérjéhez kötődik, és az elsőként felfedezett, ösztrogént kötő fehérjét ösztrogénreceptor-alfa (ERα, ER1, Esr1) néven ismerjük. Később kiderült, hogy az ösztrogénreceptor-komplex a DNS-hez kötődik, illetve szabályozza a transzkripció folyamatát és végeredményben bizonyos fehérjék szintézisét (közvetlen génszintű hatás). Szintén ligandum által aktivált transzkripció faktornak tekinthető ösztrogénreceptor az ösztrogénreceptor-béta (ERβ, ER2, Esr2). A későbbiekben felfedezett, G-fehérjéhez kapcsolt ösztrogénreceptor (GPER/GPR30) által szabályozott, nem génszintű folyamatok (például az intracelluláris kalciummobilizáció és a foszfatidilinozitol-3,4,5-triszfzfát szintézise) magyarázhatják a már az 1970-es években is észlelt gyors ösztrogénhatást. Az ösztrogén lassabb, génszintű és gyorsabb, nem génszintű hatása sejtspecifikus lehet, és nagymértékben eltérhet az ép és a kóros szövetekben [22]. Az ösztrogénreceptorok szöveti megoszlása a normális szövetekben is igen eltérő [23].

Az ERα és ERβ a ligandumkötést követően dimerizálódik, bekerül a sejtmagba, majd a DNS ösztrogénválasz-eleméhez (estrogen-response element [ERE]) kötődve szabályozza a célgén transzkripcióját. Az ösztrogént kötő receptorok nem génszintű hatása a pro-

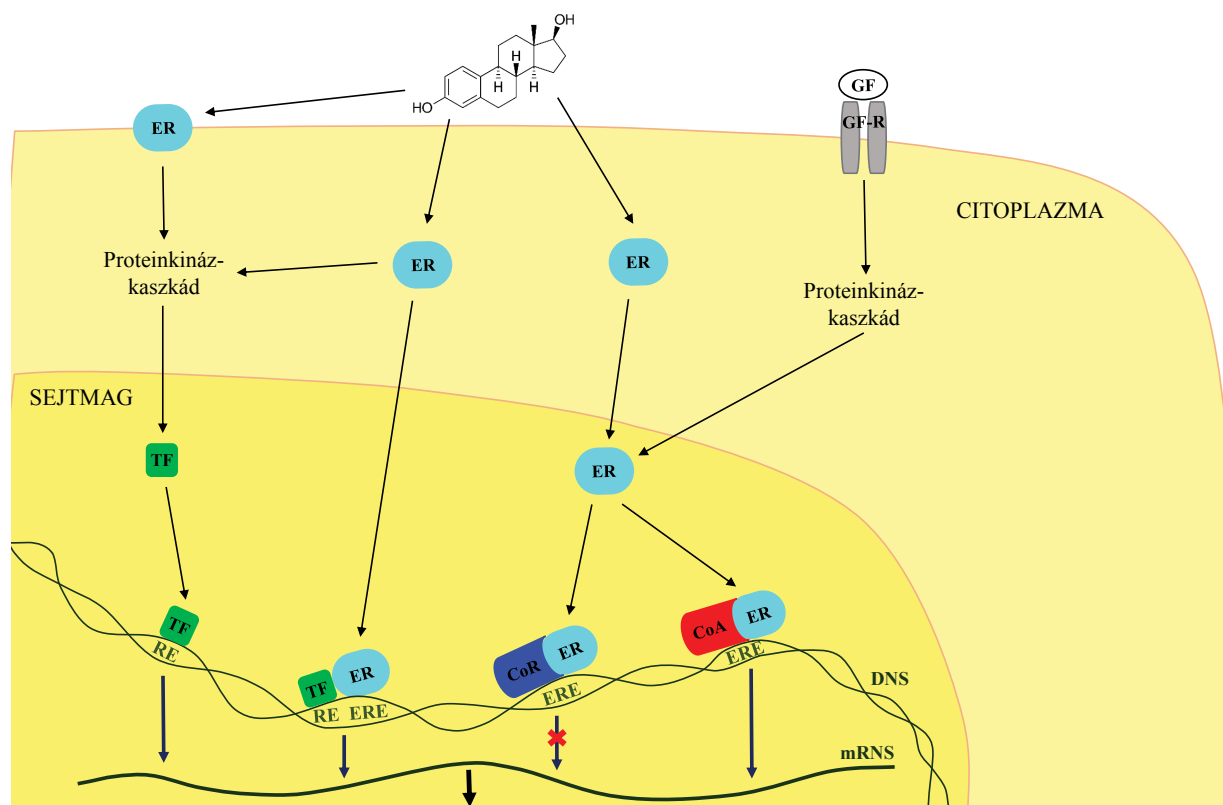
teinkináz-kaszád aktiválásán keresztül valósulhat meg, ami a transzkripció faktorok foszforilációja következtében módosíthatja a gének átíródását. A növekedési faktorok szintén aktiválhatják a proteinkináz-rendszert, ami az ösztrogénreceptorok ligandumtól független aktivációját idézheti elő [21]. Az ösztrogénreceptorok és az ösztrogén-jelútrendszer molekuláris hatásait a 3. ábra szemlélteti.

Az ER α és az ER β sejtosztódásra és differenciációra gyakorolt hatása eltérő, aminek meghatározó szerepe lehet bizonyos daganatok kialakulásában. Az ösztrogén az ER α -hoz kötődve serkenti a sejtosztódást és -differenciációt, ugyanakkor gátolja az apoptotikus sejtpusztulást, míg az ER β -hoz kötődve gátolja a proliferációt, és serkenti a differenciációt és apoptózist [23]. A vastagbél-daganatok kialakulása és progressziója szempontjából ennek nagy jelentősége lehet, ugyanis az ép vastagbélhamban döntően ER β termelődik, míg ER α kismértékben mutatható ki. CRC-ben azonban jelentősen csökken az ER β -expresszió, ami szoros összefüggést mutat a dedifferenciáció mértékével, illetve a daganat stádiumával és prognózisával; az ER β -n keresztül megvalósuló ösztro-

génhatásnak tehát védőszerepe lehet a CRC kialakulása szempontjából [24]. Friss irodalmi adatok alapján a membránkötődésű G-proteinhez kapcsolt ösztrogénreceptor (GPER) nemcsak a vastagbél motilitását, a bél immunválaszát és gyulladásal járó folyamatait szabályozza. A sejtosztódásra, az apoptózisra és a sejt migrációra gyakorolt hatása révén mind a colorectalis carcinogenesisben, mind a CRC progressiójában fontos szerepe lehet [25].

Az ösztrogénreceptorok kifejeződésének változása a humán vastagbél tumoros megbetegedéseiben

A sejtosztódásra ellentétes hatást gyakorló ER α és ER β kifejeződése szervenként és szövetenként is eltérő [23]. A receptorprofil ugyanakkor egy adott szerv szövettanilag ép állapotához képest jelentősen megváltozhat bizonyos kórállapotok esetén. Ennek következtében a receptorok által közvetített hatás módosulhat az emésztő-rendszert érintő betegségekben is, például a vastagbél-daganatok kialakulása során.



Többek között sejtosztódást, apoptózist, sejt-növekedést, adhéziót, jelátviteli utakat szabályozó fehérjék termelése

3. ábra

Az ösztrogénreceptor molekuláris hatásának folyamata

CoA = koaktivátor multiprotein-komplex; CoR = korepressor multiprotein-komplex; DNS = dezoxiribonukleinsav; ER = ösztrogénreceptor; ERE = ösztrogénválasz-elem; GF = növekedési faktor; GF-R = a növekedési faktor receptora; mRNS = hírvívó ribonukleinsav; RE = válasz-elem; TF = transzkripció faktor

Az ábra forrása: Nie és mtsai [21] alapján, újraserkesztve

Bizonyos tumorszuppresszor gének promoterrégiójában lévő CpG-szigetek fokozott metilációja olyan gén-csendesítő epigenetikai változás, amely csökkenti az érintett gének kifejeződését, és ez kulcsfontosságú lehet a daganatok kialakulása és progressziója szempontjából. Az ép vastagbélhamban az öregedés során is fokozódik bizonyos gének metilációja (A-típusú [age-related] CpG-hipermetiláció). Az öregedés során a normális vastagbélhamban is fokozódik az ER-t kódoló gén promoterének metilációja, ami sporadikus CRC-ben is megfigyelhető. Az öregedő ép vastagbélhamban az ER fokozott metilációja a CRC kialakulására hajlamosító, igen korai esemény lehet [26]. A humán, szövettanilag ép vastagbélhamban döntően ER β termelődik, ezzel szemben CRC-ben jelentősen csökken az ER β kifejeződése. Az ER β -expresszió-csökkenés annál nagyobb mértékű, minél előrehaladottabb és minél kevésbé differenciált a tumor [27]. *Di Leo és mtsai* elsőként írták le, hogy az ER β expressziója már a sporadikus vastagbél-adenomákban is jelentősen csökken [28]. Familiáris adenomatosis polyposis (FAP) szindróma esetén szintén kimutatták, hogy az ép vastagbélhamban még van ER β -termelés, amely a betegség előrehaladtával jelentősen visszaesik. Továbbá minél kisebb mértékű volt az ER β -termelés, annál nagyobb volt a hamban a proliferatorikus és annál kisebb az apoptotikus aktivitás. Az ER β által közvetített védőhatás a colorectalis carcinogenesisnek már a korai szakaszában is meghatározó lehet, ezért az ER β -ra szelektív ösztrogénreceptor-agonisták és a növényi eredetű fitoösztrogének hatékonyan alkalmazhatók lehetnének a CRC elsődleges prevenciójában [29].

Az ER β kifejeződése az élettani öregedés, az idült gyulladás és az adenoma–carcinoma szekvencia során is változik a vastagbélhamban. Ez a fokozott promoter-hipermetiláció mellett a mikro-RNS-eknek is köszönhető [30], hiszen az ösztrogén-jelútrendszer hatással van a mikro-RNS-ek kifejeződésére, illetve a mikro-RNS-ek is módosíthatják az ösztrogén által szabályozott folyamatokat [31]. Az ER β -t termelő SW480 colorectalis adenocarcinomasejtekben ösztrogénkezelés hatására jelentősen megváltozik az érett mikro-RNS-ek kifejeződése az ER β -t nem termelő sejtekhez képest [32]. Az ösztrogén vastagbélhámsejtekre gyakorolt daganatellenes hatása részben a DNS-hiba-javító MMR-rendszeren keresztül valósul meg. Az ER β -t termelő COLO205-sejtek ösztadiolkezelését követően jelentősen nőtt az apoptotikus sejtek aránya, és csökkent a miR-31, a miR-135 és a miR-155 szintje, míg a *hMLH1* MMR-gén kifejeződése fokozódott, amely változások az ösztadiolantagonista ICI182,780 jelenlétében elmaradtak. Ezek alapján feltételezték, hogy az ösztadiol az ER β -n keresztül szabályozza bizonyos mikro-RNS-ek és MMR-gének expresszióját [33]. Humán vastagbélrákban az ER β -expresszió-csökkenéssel párhuzamosan visszaesik a miR-205 és nő a *PROX1* (prospero homeobox 1) szintje. A miR-205 *in vivo* gátolja a ráksejtek osztódását, migrációs aktivitását és invazivitását, így csökkentve a mikrometasztázisok ki-

alakulásának valószínűségét. A fenti molekuláris folyamat alapján feltételezhető, hogy a szelektív ER β -agonista adása, illetve a miR-205 „pótlása” hatékony eljárás lehet a vastagbélrák megelőzésében és kezelésében [34].

Az ösztrogénreceptor-jelútrendszer szabályozása

Klinikai szempontból az ösztrogénreceptorok (ER-ok) szöveti megjelenésének, illetve a rájuk ható ER-agonistáknak és -antagonistáknak fontos szerepük lehet. Jól ismert, hogy az ER az emlődaganatok közel 75%-ában kifejeződik, liganduma, az ösztrogén pedig fokozza a daganatnövekedést. Az endometrium szintén érzékeny az ösztrogénhatásra, így a menopauzát követően adott, progesztogénnel nem opponált tartós ösztrogénpótlás növeli az endometriumcarcinoma kialakulásának kockázatát. Az ösztrogénhatás gátlása ezért igen lényeges az ösztrogénre érzékeny emlő- és endometriumdaganatok kezelésében. Vénás thromboemboliás megbetegedések elhúzóódó ösztrogénadás (orális fogamzásgátlók, hormonpótló kezelés [HRT]) mellett, illetve a terhesség és a gyermekágy időszakában is gyakrabban fordulnak elő [35].

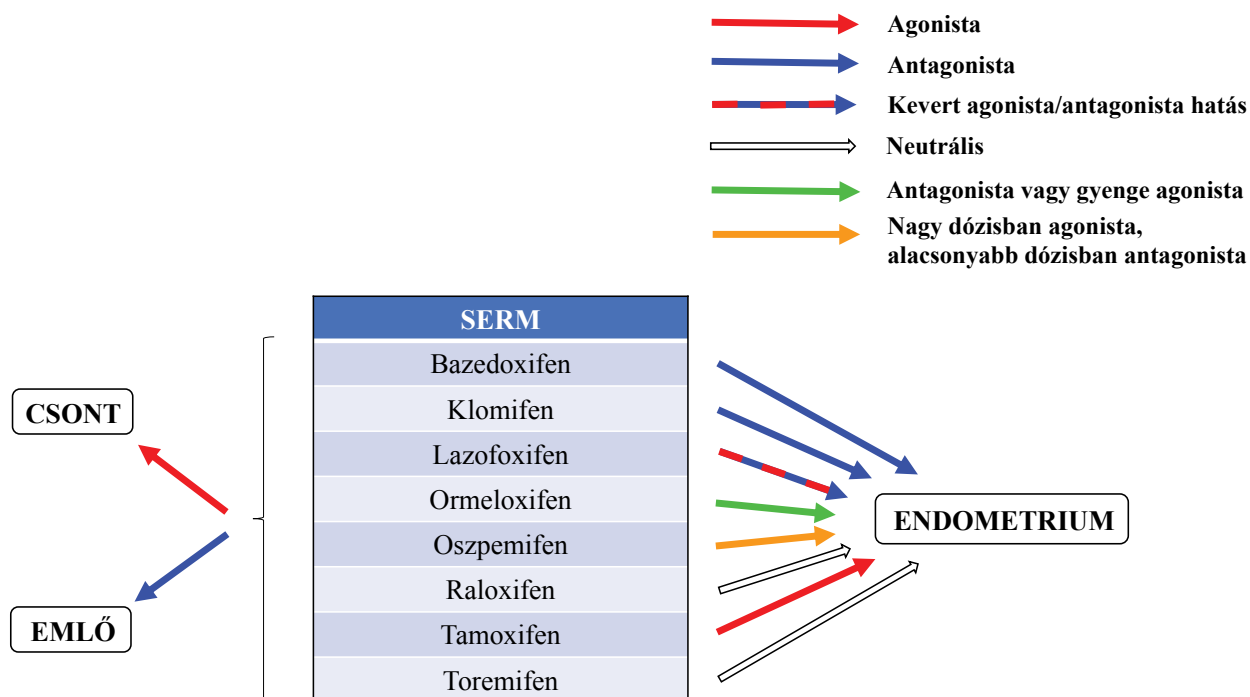
Az ER-agonistákat a fogamzásgátlás során és a menopauzát követően, a HRT részeként alkalmazzák [35], míg az ER-antagonisták ígéretes terápiás lehetőséget jelentenek bizonyos daganatok kezelésében. Az első, „nemszteroid antiösztrogéneket” (például MER25, klomifen, tamoxifen) fogamzásgátlóként kezdték fejleszteni, de a humán vizsgálatokban fény derült arra, hogy fokozzák a tüszők növekedését. A klomifent ezért meddőség kezelésére, a tamoxifent pedig ovulációindukció céljából kezdték alkalmazni. Klinikai eredmények alapján a tamoxifen hatékonyan alkalmazható előrehaladott emlőrák kezelésében is, a kezelés hatékonysága pedig nagymértékben függ attól, hogy a daganatban milyen mértékben termelődik ER. Később az is bizonyítást nyert, hogy a tamoxifenkezelésben részesülő emlőrákos betegek, illetve az egészséges, posztmenopauzában lévő nők esetében a preventív céllal adott tamoxifen egyaránt kedvezően befolyásolja a csontsűrűséget, az ER-agonista hatásán keresztül. Az ösztrogénreceptorokon keresztül ható és a különböző szövetekben eltérő, agonista vagy antagonistá vegyületeket szelektív ER-modulátoroknak (selective estrogen receptor modulator [SERM]) nevezzük. Egy nagy esetszámu vizsgálat szerint a tamoxifen agonista hatást fejt ki ez endometrium ER-ain keresztül, ezért növelheti az endometriumcarcinoma kialakulásának kockázatát [36]. A bazedoxifen már az uterusban is antagonistá hatással bír, és konjugált ösztrogénnel kombinálva a menopauza vazomotoros tüneteinek enyhítésére alkalmazzák [37]. A bazedoxifen jelenleg a menopauzát követő csontritkulás kezelésében alkalmazható. Ugyanakkor a bazedoxifen a GP130-IL11-JAK/STAT3 jelút hatékony gátlószere. Az IL11 a receptorához (IL11R) való kötődést követően komplexet képez a

GP130-molekulával, majd a JAK/STAT3 jelút aktivációja révén hozzájárul bizonyos daganatok kialakulásához. Az IL11/IL11R expressziója vastagbélrákban is fokozódik, ezért felmerült a kérdés, hogy a bazedoxifen vajon humán CRC-ben is gátolja-e az IL11/GP130 jelutat. *Wei és mtsai* igazolták, hogy bazedoxifen adását követően jelentősen csökkent a vastagbélráksejtek kolóniaképző és migrációs képessége *in vitro*. A bazedoxifen és az oxaliplatin együttes alkalmazása drámaian csökkentette a daganat méretét, jobb eredményt adva, mint az oxaliplatin-monoterápia, ami teoretikusan felveti a dóziscsökkentés lehetőségét olyan esetekben, amikor az oxaliplatin már kifejezett toxicitást okoz. Továbbá a bazedoxifen és oxaliplatin szinergista hatása mellett azt is igazolták, hogy a bazedoxifen az IL11-jelút gátlása révén érzékenyítette a sejteket az oxaliplatinra. Mindezek alapján a bazedoxifen az IL11/GP130 gátló hatása révén új és hatékony terápia lehetőség lehet a CRC kezelésében, még oxaliplatin-rezisztencia esetén is [38]. A későbbiekben további SERM-vegyületeket is fejlesztettek, ezek eltérő szöveti hatását a 4. ábra foglalja össze [36].

Az „ideális SERM” olyan vegyület lenne, amely antagonistát hatást fejt ki az emlőben és a méhben, ugyanakkor agonista hatása van minden olyan szövetben, ahol az ösztrogénszerű hatás kedvező lehet, így a szív-ér rendszerben, a vázizomrendszerben és a központi idegrendszerben. Mivel az ER α és az ER β szöveti eloszlása, kifejeződése és sejtosztódásra gyakorolt hatása eltérő, a klinikai gyakorlat szempontjából ígéretes lehetőség a receptorspecifikus ligandumok alkalmazása. Az ép colorectalis hámban ER β termelődik, míg CRC-ben az ER β ki-

fejeződése lecsökken, ami összefüggést mutat a betegség rossz prognózisával is. *In vitro* és *in vivo* kísérletekben is megállapították, hogy az ER β -aktiváció védőhatást jelent a CRC kialakulásával és progressziójával szemben, a sejtosztódást gátló hatásának következtében. Az ER β szelektív stimulációja ezért hatékony prevenció vagy terápia megoldás lehet vastagbélrák esetén [39].

A CRC kialakulásában szerepet játszó genetikai és epigenetikai folyamatokat számos környezeti, az életmódot és a táplálkozási szokásokat jellemző tényező befolyásolhatja [40]. Az ázsiai étrendben nagyobb arányban előforduló szója fogyasztása mellett lényegesen alacsonyabb a CRC kialakulásának kockázata [41]. A szójában is megtalálható fitoösztrogének olyan növényi eredetű vegyületek, amelyek szerkezeti felépítése hasonlít az endogén ösztrogénhez, képesek az ER-okhoz kötődni, különösen az ER β -hoz, és ezáltal az ER β által mediált kedvező biológiai választ válthatnak ki. A fitoösztrogének az ER-hoz kötődve transzkripciós szinten szabályozhatják a sejtosztódást, az apoptózist, az angiogenezist vagy a sejt-kapcsolatokat szabályozó gének kifejeződését, ami megmagyarázhatja, hogy a fitoösztrogének miért lehetnek hatékonyak a CRC bizonyos molekuláris altípusaiban és – az adenoma–carcinoma szekvencia meghatározott stádiumában alkalmazva – a CRC prevenciójában vagy kezelésében [42]. Klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy a fitoösztrogéneket és növényi rostokat tartalmazó Eviendep (CM&D Pharma Limited, Egyesült Királyság) szedése már rövid távon is hatékonyan csökkenti a FAP-os, illetve Lynch-szindrómás betegeknél az emésztőrendszeri polipok számát és méretét [43, 44], és ezzel



4. ábra

Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) különböző szövetekre gyakorolt agonista, illetve antagonist hatása

Az ábra forrása: *Pickar és mtsai* [36] alapján, újraserkesztve

mérsékelheti az adenocarcinoma kialakulásának kockázatát.

Az ER-ok a ligandumkötést követően transzkripció szinten is befolyásolhatják számos emésztőrendszeri daganat kialakulását [45–47], és módosíthatják olyan szervekben is a sejtosztódást, amelyeket korábban nem tekintettek a hormonok célszerveinek. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményeit, miszerint bizonyos emésztőrendszeri daganatok lényegesen gyakrabban fordulnak elő férfiakban, mint azonos korú nőkben, magyarázhatják azok a kísérletes adatok, amelyek szerint az ösztrogén védőhatással rendelkezhet a fent említett rosszindulatú daganatokkal szemben, mégpedig ER-függő módon. A sporadikus CRC-k 10–15%-a mikroszatellita-instabil, ami az MMR-rendszer hibás működésének következtében jön létre. Az MSI örökletes kórképekben (például örökletes, nem polyposis talaján kialakuló vastagbélrák [HNPCC]) is megfigyelhető. Amennyiben az érintett génnek a sejtosztódásban vagy az apoptózis szabályozásában játszanak szerepet, akkor az MMR-gének hibás működése végeredményben kóros sejtosztódáshoz és daganatok kialakulásához vezethet [48]. Azokban a családokban, amelyekben HNPCC igazolódott, a nők esetében feleakkora a kockázat a rákmegelőző adenoma kialakulására, mint a hasonló életkorú férfiakban, valamint a fiatalabb nők körében alacsonyabb a MSI+ vastagbélrák prevalenciája, mint az idősebb hölgyek esetében [49]. A HRT-ben részesülő nőkben alacsonyabb az adenomatosus polipok kialakulásának veszélye [50], továbbá a HRT csökkenti az MSI+ vastagbélrák kockázatát idősebb nők esetében [49]. Egy populációalapú, eset-kontrollos vizsgálat eredményei szerint fiatalabb nőkben ritkább, míg idősebb hölgyek esetében gyakoribb az MSI+ CRC, mint azonos életkorú férfiakban. Azoknál a nőknél, akik valaha várandósok voltak, feleakkora az MSI+ vastagbélrák kialakulásának rizikója, mint azoknál, akik sosem voltak várandósok, továbbá orális hormonális fogamzásgátló (OAC) és HRT használata esetén szintén alacsonyabb az MSI+ vastagbélrák kialakulásának kockázata. A nőkben gyakrabban előforduló MSI+ daganatok az idősebb életkorban kialakuló MSI+ daganatok nagyobb számával magyarázhatók. Mindezek alapján felmerült annak lehetősége, hogy az ösztrogén védőhatással bírhat a vastagbélhámsejteken a mikroszatellita-instabilitással szemben, míg a menopauzát követően kialakuló ösztrogénhiány az MSI+ daganatok kialakulását segítheti elő [49]. ER β -t termelő vastagbéladenocarcinoma-sejteken ösztradiol adását követően dózisfüggő módon fokozódik a *hMLH1* MMR-gén kifejeződése. Egészséges egyének ép vastagbél-biopsziás mintáiban pedig a *hMLH1* kifejeződése erősen korrelált a szérumban mért E2-szinttel [51]. Más vizsgálatok is megerősítették, hogy humán CRC-sejtvonalak ösztradiolkezelése az ER β -jelúton keresztül, a *hMLH1* kifejeződését fokozva javítja a mikroszatellita-stabilitást. Az ösztradiol hatásának közvetítésében meghatározó a *hMLH1*-gén promoterrégiójában azonosított, ösztrogénre érzékeny elem. Állatkísérletek során megfigyelték, hogy az ER β -agonista kezelés fokozza az *MLH1* expresszióját, érzékenyíti a tumorsejteket az 5FU-kezelésre, és végeredményben gátolja a sejtosztódást a daganatban [52].

Az ösztrogénhormonok lehetséges védőszerepének molekuláris mechanizmusai a vastagbél-daganatok kialakulása és progressziója során

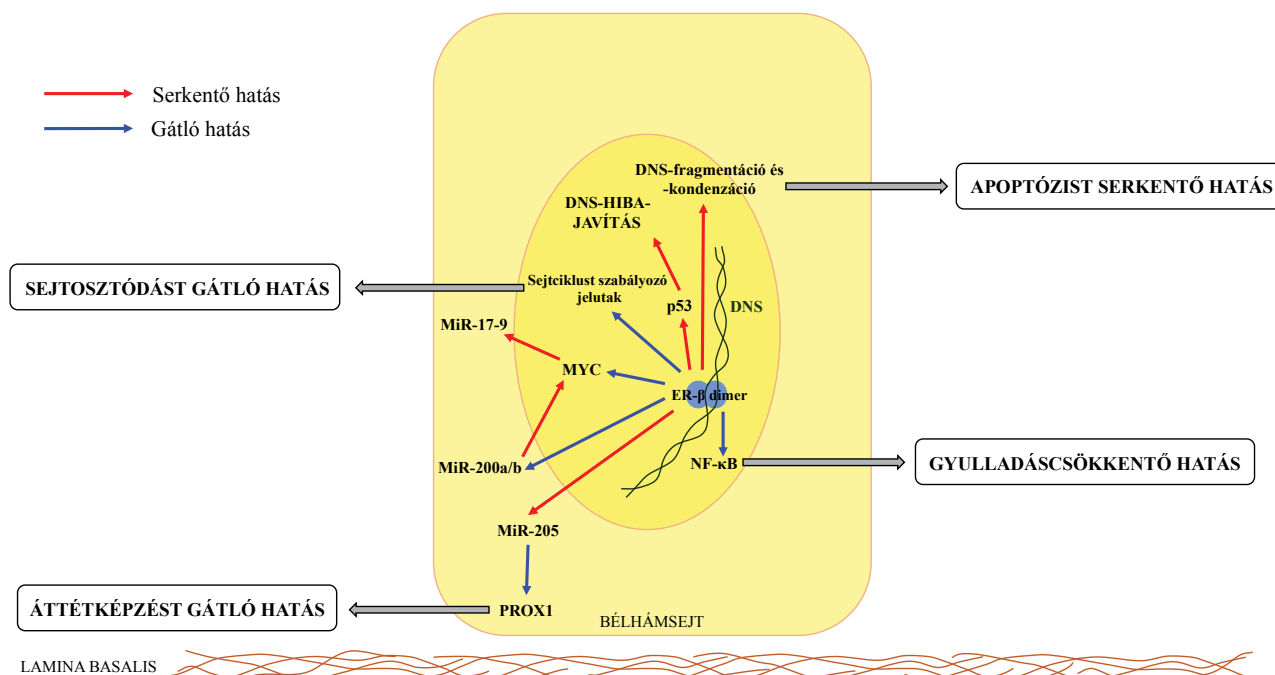
A klinikai alkalmazás távlati lehetőségei

Bizonyos endogén vagy exogén hormonális hatásoknak védőszerepük lehet a vastagbélrák kialakulásával szemben, férfiakban ugyanis magasabb a CRC incidenciája, mortalitása, fiatalabb életkorban alakul ki a betegség, mint nőkben, és az eltérő lokalizációban megjelenő daganat gyakran más molekuláris biológiai viselkedést is mutat [3]. A CRC rákmegelőző adenomákból történő kialakulásáig akár 10–15 év eltelhet, amely időszak lehetőséget teremthetne olyan készítmények alkalmazására, amelyek lassítják vagy megállítják ezt a folyamatot. Bár a szűrővizsgálatok bevezetésével csökkenthető a CRC mortalitása, továbbra is igény van olyan alternatív vagy kiegészítő módszerek felkutatására, amelyek a fenti folyamatot kedvezően befolyásolják [53]. Az egyik ilyen megoldás olyan hatóanyagok alkalmazása lehetne, amelyek megelőzik a vastagbélpolipok kialakulását, illetve azok vastagbélrákká történő átalakulását. Mivel a HRT és az orális hormonális fogamzásgátlás mellett csökkent a CRC kockázata [54, 55], felmerült annak lehetősége, hogy bizonyos hormonokat kemoprevenziós céllal alkalmazzanak [56]. A Women's Health Initiative (WHI-) vizsgálat első eredményei szerint a menopauzát követően alkalmazott HRT-vel összefüggésbe hozható (például szív-ér rendszeri) kockázatok jelentősebbek, mint a várható előnyök, ugyanakkor a viszonylag rövid ideig alkalmazott, ösztrogént és progeszteront tartalmazó kombinált hormonkészítmény csökkentette a CRC kialakulásának kockázatát [54].

A WHI-vizsgálatot követően végzett, a HRT vastagbélrákra gyakorolt hatását célzó tanulmányok eredményei összességében arra utaltak, hogy HRT mellett a CRC kialakulásának kockázata közel 40%-kal csökkent [56], de továbbra is kérdés maradt, hogy annak preventív hatása a HRT felfüggesztését követően meddig érvényesülhet. *Heiss és mtsai* közel 3 évig követték a pácienseket, és megállapították, hogy a HRT-vel összefüggésbe hozható vastagbélrák-megelőző hatás ennyi idő elteltével megszűnik [57].

Irodalmi adatok alapján az ösztrogén vastagbélhámra gyakorolt, jórészt ER β által közvetített daganatellenes hatása az alábbiakban foglalható össze:

- Az ösztrogén az epesav-elválasztás csökkentése révén gátolhatja a vastagbélrák kialakulását [56].



5. ábra

Az ERβ által közvetített daganatellenes hatás lehetséges molekuláris mechanizmusai

DNS = dezoxiribonukleinsav; ER = ösztrogénreceptor; MiR = micro-RNS; MYC = myelocytoblastosis onkogén; NF-κB = nukleáris faktor-kappa-B

Az ábra forrása: Nie és mtsai [21] alapján, újraserkesztve

- Az ösztrogénhatás csökkentheti a mikroszatellita-instabilitást, míg az idősebb nőkben észlelt alacsony ösztrogénszint növelheti az MSI kockázatát [56].
- Az ösztrogén a p53-jelútrendszeren keresztül szabályozza a DNS-hiba-javító folyamatokat, valamint gátolja a sejtosztódást, és fokozza az apoptózist [21, 58].
- ERβ-termelő vastagbélráksejtek ösztrogénkezelését követően jelentősen csökkent a gyulladással járó folyamatokban és ezen keresztül a colorectalis carcinogenesisben is meghatározó szerepet játszó IL6 szintje és a jelútrendszerben azt követő gének expressziója [59, 60].
- A mitogén és antiapoptotikus hatású IGF1 szérumszintjének csökkentésével az ösztrogén csökkentheti a CRC kockázatát [56].
- *In vitro* vizsgálatokban az ösztrogén csökkentette a MYC, a MYB és a PROX1 onkogének kifejeződését, és javította a sejtek DNS-hiba-javító képességét [59].
- Az ösztrogén a mikro-RNS-tartalom összetételének módosításán keresztül gátolja a sejtosztódást és a daganatos áttétképzést [21] (5. ábra).

Az onkológiai kezelések fejlődése révén a daganatos betegséget túlélő nők száma egyre nő, így egyre több az olyan beteg, akinél vagy a daganatellenes kezelések következtében alakul ki a „mesterséges” menopauza, vagy mint hosszú távú túlélők, megélik a változókort és a menopauzát, aminek számos kedvezőtlen szív-ér rendszeri és csontrendszert érintő hatása ismert; esetükben a HRT segítséget jelenthetne. A WHI-vizsgálat első eredménye-

it követően fokozott az óvatosság a női nemi hormonok pótlásával kapcsolatban, és inkább kerülték az alkalmazását a kedvezőtlen mellékhatásoktól (thrombembóliás szövődmények, bizonyos daganatok növekvő száma) tartva. A HRT elmulasztásának azonban szintén komoly egészségkárosító hatása lehet [61].

A HRT onkológiai kockázatát tekintve két kérdés merülhet fel:

1. A HRT előidézheti-e daganat kialakulását olyan páciensben, akinél korábban nem volt ismert daganatos betegség?

2. Az onkoterápiát követően a HRT fokozhatja-e a betegség kiújulását vagy progresszióját a daganatos betegséget túlélők körében?

Az első kérdéssel kapcsolatban segítségünkre lehetnek a menopauza hormonális kezelésére vonatkozó ismeretek és a mindenkor érvényben lévő szakmai irányelvek. Az utóbbi kérdés ezzel szemben összetettebb, hiszen a megfelelő terápiás döntéshozatalt befolyásolják a tumoros alapbetegség molekuláris biológiai tulajdonságai, kiterjedtsége, endokrinológiai jellemzői és az alkalmazni kívánt HRT fajtája is. Deli és mtsai összefoglaló közleményükben négy csoportba osztották a daganatos betegségeket aszerint, hogy a HRT-nek milyen a várható hatása az alapbetegségekre (1. táblázat). Az utóbbi évek epidemiológiai és kísérletes adatait áttekintve arra a következtetésre jutottak, hogy a HRT-nek kétségtelenül kedvező hatása lehet a CRC kialakulását tekintve, illetve azoknál a betegeknél, akiknél a betegség túlélését követően petefészek-elégtelenség tünetei jelentkeznek [61].

1. táblázat | A hormonpótló kezelés (HRT) hatása különböző típusú daganatok esetén, figyelembe véve a lehetséges onkológiai kockázatokat (a betegség kiújulása, progressziója)

A táblázat forrása: *Delí és mtsai* [61] alapján, újraserkesztve

Hormonpótló kezelés (HRT):	Előnyös	Közömbös (nem ismert a kezelés kedvezőtlen hatása)	Relatív kontraindikált (bizonyos esetekben kedvezőtlen hatás)	Kontraindikált (kedvezőtlen hatás)
Emlőrák		– BRCA 1/2 mutáció, emlőrák nélkül		– Emlőrák
Nőgyógyászati daganatok	– Endometriumcarcinoma (I. típus, ösztrogén-dependens) • ösztrogén + progeszteron: előnyös • csak ösztrogén: közömbös – Méhnyak-adenocarcinoma (ösztrogén + progeszteron)	– Endometriumcarcinoma (II. típus, ösztrogén-independens) – Méhtest-carcinosarcoma – Méhtest-adenosarcoma – Petefészek-daganatok: • hámsejteredetű • csírasejtes tumor – Squamous sejtes méhnyakrák – Squamous sejtes hüvelyrák – Hüvely-adenocarcinoma (??) – Squamous sejtes szeméremtestrák – Szeméremtest-adenocarcinoma (??)	– Leiomyosarcoma – Bizonyos petefészek-daganatok: • endometroid petefészek-daganat (?) • granulosa-sejtes tumor	– Endometriumstromalis sarcoma
Nem nőgyógyászati daganatok	– Hematológiai daganatok (leukaemiák, lymphomák) – Malignus melanoma (lokális, bőreredetű) – Vastag- és végbélrák – Hepatocellularis daganat	– Microprolactinoma – Macroprolactinoma (?? – HRT esetén szoros követés javasolt) – Vesedaganatok – Pajzsmirigyrák – Hasnyálmirigyrák	– Agydaganatok – Malignus melanoma (előrehaladott, metasztatikus) – Tüdőrák – Gyomorrák – Húgyhólyagrák	– Meningeoma – Glioma – Gyomorrák (ER+, PR+) – Húgyhólyagrák (ER+)

BRCA = emlőrákra hajlamossító gének; ER = ösztrogénreceptor; HRT = hormonpótló kezelés; PR = progeszteronreceptor

Következtetések

A vastagbélrák kialakulása számos genetikai és epigenetikai tényező által szabályozott, igen összetett folyamat, amelyre a környezeti hatások, a táplálkozás és az életmód is jelentős hatással van. A legmeghatározóbb kockázati tényezők az öregedéssel járó molekuláris változások, ugyanakkor epidemiológiai vizsgálatok eredményei bizonyították, hogy életkortól függetlenül a férfiakban gyakrabban fordul elő sporadikus CRC, mint a nőkben. Továbbá számos makroszkópos, mikroszkópos és molekuláris különbség figyelhető meg a nőkben és férfiakban kialakuló colorectalis daganatok között, aminek a szűrő-

vizsgálatok módszerét és időzítését tekintve fontos klinikai szerepe lehet. A női nemi hormonok, különösen a 17β -ösztradiol vastagbélhámra gyakorolt, tumornövekedést gátló hatását már a rákmegelőző adenoma stádiumában is kísérletesen igazolták. Mivel az ösztrogénnek az egyéb szerveket – például az emlőt, a reproduktív rendszert vagy a szív-ér rendszert egyaránt – érintő, akár kedvezőtlen hatásával is számolnunk kell, a vastagbél-daganatok kezelésében olyan „ösztrogénszerű” vegyületek alkalmazása lenne ideális, amely mellékhatások nélkül jótékony hatást fejt ki a vastagbélhámban. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok és a fitoösztrogének további vizsgálata, fejlesztése lehetőséget teremthet az

ösztrogén védőhatásának kiaknázására, ami megfelelő betegkiválasztás és terápiás időzítés esetén a CRC prevenciójában és kezelésében új terápiás lehetőséget jelenthetne.

Anyagi támogatás: A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NVKP_16-1-2016-0004) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: L. K.: A szakirodalom kutatása, válogatása, feldolgozása, a kézirat megírása. M. B., G. O., K. A., Zs. S., V. G., Sz. K. A., B. B. K., N. Zs. B.: A szakirodalom kutatása, feldolgozása. D. M., L. Zs., I. P., T. Zs.: A kézirat kritikus átolvasása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
- [2] Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 33–42.
- [3] Kim SE, Paik HY, Yoon H, et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 5167–5175.
- [4] White A, Ironmonger L, Steele RJ, et al. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer* 2018; 18: 906–916.
- [5] Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, et al. A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107: djv210.
- [6] Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer* 2007; 96: 828–831.
- [7] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383: 1490–1502.
- [8] Hendifar A, Yang D, Lenz F, et al. Gender disparities in metastatic colorectal cancer survival. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 6391–6397.
- [9] Koo JH, Jalaludin B, Wong SK, et al. Improved survival in young women with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1488–1495.
- [10] Stock C, Ihle P, Schubert I, et al. Colonoscopy and fecal occult blood test use in Germany: results from a large insurance-based cohort. *Endoscopy* 2011; 43: 771–781.
- [11] Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1863–1872.
- [12] Butcher D, Hassanein K, Dudgeon M, et al. Female gender is a major determinant of changing subsite distribution of colorectal cancer with age. *Cancer* 1985; 56: 714–716.
- [13] Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons—two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol*. 2004; 88: 261–266.
- [14] Woods SE, Basho S, Engel A. The influence of gender on colorectal cancer stage: the state of Ohio, 1996–2001. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15: 877–881.
- [15] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 609–618.
- [16] Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000; 342: 69–77.
- [17] Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1491–1498.
- [18] Elsaleh H, Joseph D, Griew F, et al. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745–1750.
- [19] Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1196–1206.
- [20] Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*. 2002; 346: 340–352.
- [21] Nie X, Xie R, Tuo B. Effects of estrogen on the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 583–596.
- [22] Eyster KM. The estrogen receptors: an overview from different perspectives. *Methods Mol Biol*. 2016; 1366: 1–10.
- [23] Warner M, Huang B, Gustafsson JA. Estrogen receptor β as a pharmaceutical target. *Trends Pharmacol Sci*. 2017; 38: 92–99.
- [24] Williams C, DiLeo A, Niv Y, et al. Estrogen receptor beta as target for colorectal cancer prevention. *Cancer Lett*. 2016; 372: 48–56.
- [25] Jacenik D, Beswick EJ, Krajewska WM, et al. G protein-coupled estrogen receptor in colon function, immune regulation and carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 4092–4104.
- [26] Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, et al. Methylation of the estrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet*. 1994; 7: 536–540.
- [27] Barone M, Di Leo A. Estrogen receptor beta in colorectal cancer prevention: do we have conclusive proof? *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013; 4: 201.
- [28] Di Leo A, Barone M, Maiorano E, et al. ER- β expression in large bowel adenomas: implications in colon carcinogenesis. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 260–266.
- [29] Principi M, Barone M, Pricci M, et al. Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11496–11504.
- [30] Agostini M, Pucciarelli S, Calore F, et al. miRNAs in colon and rectal cancer: a consensus for their true clinical value. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1181–1186.
- [31] Cohen A, Burgos-Aceves MA, Smith Y. Estrogen repression of microRNA as a potential cause of cancer. *Biomed Pharmacother*. 2016; 78: 234–238.
- [32] Edvardsson K, Nguyen-Vu T, Kalasekar SM, et al. Estrogen receptor β expression induces changes in the microRNA pool in human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1431–1441.
- [33] He YQ, Sheng JQ, Ling XL, et al. Estradiol regulates miR-135b and mismatch repair gene expressions via estrogen receptor- β in colorectal cells. *Exp Mol Med*. 2012; 44: 723–732.
- [34] Nguyen-Vu T, Wang J, Mesmar F, et al. Estrogen receptor beta reduces colon cancer metastasis through a novel miR-205 – PROX1 mechanism. *Oncotarget* 2016; 7: 42159–42171.
- [35] Eyster KM. The estrogen receptors: an overview from different perspectives. *Methods Mol Biol*. 2016; 1366: 1–10.
- [36] Pickar JH, Boucher M, Morgenstern D. Tissue selective estrogen complex (TSEC): a review. *Menopause* 2018; 25: 1033–1045.
- [37] Goldberg T, Fidler B. Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee): a novel agent for the treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *P T*. 2015; 40: 178–182.
- [38] Wei J, Ma L, Lai YH, et al. Bazedoxifene as a novel GP130 inhibitor for colon cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38: 63.

- [39] Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* 2014; 90: 13–29.
- [40] Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med.* 2019; 69: 2–9.
- [41] Yu Y, Jing X, Li H, et al. Soy isoflavone consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 25939.
- [42] Jiang R, Botma A, Rudolph A, et al. Phyto-oestrogens and colorectal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr.* 2016; 116: 2115–2128.
- [43] Calabrese C, Praticò C, Calafiore A, et al. Eviendep® reduces number and size of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis patients with ileal pouch-anal anastomosis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 5671–5677.
- [44] Bringiotti R, Ierardi E, De Tullio N, et al. Education and imaging. Gastroenterology: video capsule endoscopy disclosure of unprecedented therapeutic effect of Eviendep on small bowel polyposis in Lynch syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30: 801.
- [45] Wesolowska M, Pawlik P, Jagodziński PP. The clinicopathologic significance of estrogen receptors in human gastric carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83: 314–322.
- [46] Niv Y. Estrogen receptor β expression and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27: 1438–1442.
- [47] Zhang LQ, Zhang XD, Xu J, et al. Potential therapeutic targets for the primary gallbladder carcinoma: estrogen receptors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 2185–2190.
- [48] Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly. *Pathol Int.* 2007; 57: 303–314.
- [49] Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 126–130.
- [50] Potter JD, Bostick RM, Grandits GA, et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 779–784.
- [51] Jin P, Lu XJ, Sheng JQ, et al. Estrogen stimulates the expression of mismatch repair gene *hMLH1* in colonic epithelial cells. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010; 3: 910–916.
- [52] Lu JY, Jin P, Gao W, et al. Estrogen enhances mismatch repair by induction of MLH1 expression *via* estrogen receptor- β . *Oncotarget* 2017; 8: 38767–38779.
- [53] Das D, Arber N, Jankowski JA. Chemoprevention of colorectal cancer. *Digestion* 2007; 76: 51–67.
- [54] Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004; 350: 991–1004.
- [55] Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1931–1943.
- [56] Barnes EL, Long MD. Colorectal cancer in women: hormone replacement therapy and chemoprevention. *Climacteric* 2012; 15: 250–255.
- [57] Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036–1045.
- [58] Hsu HH, Cheng SF, Wu CC, et al. Apoptotic effects of over-expressed estrogen receptor-beta on LoVo colon cancer cell is mediated by p53 signalings in a ligand-dependent manner. *Chin J Physiol.* 2006; 49: 110–116. [Correction: *Chin J Physiol.* 2006; 49: 167.]
- [59] Edvardsson K, Ström A, Jonsson P, et al. Estrogen receptor β induces antiinflammatory and antitumorigenic networks in colon cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2011; 25: 969–979.
- [60] Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, et al. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Front Oncol.* 2015; 5: 19.
- [61] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors – review of the literature. *Pathol Oncol Res.* 2019 Jan 8. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x. [Epub ahead of print]

(Leiszter Katalin dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: leiszter.katalin@med.semmelweis-univ.hu)

„Nulla hominum maior poena est quam infelicitas.”
(Ember számára nincs nagyobb büntetés, mint a nyomorúság.)